

Aus dem Strahlenbiologischen Institut der Universität Zürich
(Dir. Prof. Dr. Hedi Fritz-Niggli)

Arbeit unter der Leitung von PD Dr. Ch. Michel

Einfluss der Kernspintomographie auf die Organbildungsphase der Maus

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Universität Zürich

vorgelegt von
GIANFRANCO HAGEN
von Zürich und Zell (ZH)

Genehmigt auf Antrag von
Prof. Dr. Hedi Fritz-Niggli

Zürich 1987



Aus dem Strahlenbiologischen Institut der Universität Zürich
(Dir. Prof. Dr. Hedi Fritz-Niggli)

Arbeit unter der Leitung von PD Dr. Ch. Michel

Einfluss der Kernspintomographie auf die Organbildungsphase der Maus

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Universität Zürich

vorgelegt von
GIANFRANCO HAGEN
von Zürich und Zell (ZH)

Genehmigt auf Antrag von
Prof. Dr. Hedi Fritz-Niggli

Zürich 1987

In grösster Dankbarkeit

- meinem, während dieser Arbeit zur ewigen Ruhe gekommenen Vater, dessen letzter, leider nicht in Erfüllung geganger Wunsch es war, meinen Dokortitel zu erleben
- meiner Mutter, die während des langen Studiums es immer verstanden hat, mich moralisch tatkräftig zu unterstützen
- meinem Bruder, der, trotzdem dass er kein Hochschulstudium absolviert hat (oder vielleicht gerade deswegen), sicherlich etwas an dieser "akademischen Denkübung" auszusetzen finden wird
- und seiner Frau Anna, für den gastronomischen Beistand.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41507201_0019

INHALTSVERZEICHNIS

I.	Definitionen	2
II.	Einleitung.....	3
III.	Material und Methoden.....	5
IV.	Resultate	10
	1. Pränatale Todesrate und Wachstumsrückstand	10
	2. Missbildungen.....	10
	3. Skelettvariationen	11
	4. Mehrfachmissbildungen.....	12
	5. Gewichtsbestimmungen.....	12
	6. Plazenta-Untersuchung	13
V.	Diskussion	16
VI.	Zusammenfassung	23
	Tabellen	24-29
	Abbildungen	30-31
	Anhang 1	32
	Anhang 2.....	33
	Literaturverzeichnis	35
	Dank.....	42
	Curriculum vitae	43

I. DEFINITIONEN

T	: Tesla, $1\text{T} = 10^4\text{G}$
G	: Gauss
eV	: Elektronenvolt
keV	: Kiloelektronenvolt
s oder sec	: Sekunde
g oder gr	: Gramm
mg	: Milligramm
μ	: Mikrometer
$^{\circ}\text{C}$	: Grad Celsius
W	: Watt
kW	: Kilowatt
kcal	: Kilokalorie
$\text{kcal}\cdot\text{h}^{-1}$	: Kilokalorien pro Stunde
mT/s	: Millitesla pro Sekunde
$\text{W}\cdot\text{kg}^{-1}$	: Watt pro Kilogramm
$\text{mW}\cdot\text{gr}^{-1}$	: Milliwatt pro Gramm
SAR	: Specific Absorption Rate, d.h. absorbierte Mikrowellen-Leistung
Tag 0	: Paarungstag
Tag 7,5	: Abend des 7. Tages nach erfolgter Paarung
Tag 9,5	: Abend des 9. Tages nach erfolgter Paarung
Tag 11,5	: Abend des 11. Tages nach erfolgter Paarung
Tag 18	: 18 Tage nach erfolgter Paarung
HF	: Hochfrequente Radiowellen
KST	: Kernspintomographie
NMR	: Nuclear Magnetic Resonance
MRI	: Magnetic Resonance Imaging, Synonym von NMR
ZDI	: Röntgenologisches Zentralinstitut des Universitätsspitals Zürich
ZNS	: Zentralnervensystem

II. EINLEITUNG

Die Kernspintomographie, auch Nuclear Magnetic Resonance (NMR) genannt, ist eine relativ neue Methode unter den diagnostischen, bildgebenden Verfahren, die auf der Basis von 3 verschiedenen Magnetfeldern arbeitet (1-5,7,12,22,42):

- statisches Magnetfeld
- linear oder zeitlich veränderlicher Magnetfeldgradient
- hochfrequente Radiowellen.

Obwohl die nuklearmagnetische Resonanz schon 1946 von Bloch, Hansen und Packard von der Stanford-University und von Purcell, Tovar und Pound von der Harvard-Universität, gleichzeitig und unabhängig voneinander entdeckt und schon bald darauf für chemische und physikalische Studienzwecke eingesetzt wurde, ist ein für medizinische Belange ausgearbeitetes, bildgebendes Verfahren erst im Jahre 1973 durch Lauterbur entwickelt worden. Von diesem ersten Bild eines einfachen Phantoms bis zur klinischen Ausreifung des Systems ist wiederum fast ein Jahrzehnt verstrichen, denn erst seit 1982 stehen die ersten Geräte im täglichen klinischen Gebrauch.

In dieser relativ kurzen Zeit konnte die Sicherheit dieses Systems für den Menschen noch nicht restlos geklärt werden, um so mehr, als es sich für die Diagnostik um ein völlig neues Arbeitsprinzip handelt (19,42). Obschon die Kombination der drei verschiedenen Magnetfeldarten beim Menschen nie zuvor angewendet worden ist, wird allgemein erwartet, dass das System biologisch risikolos sei, da die im Körper freigesetzte Energie um ein Vielfaches geringer ist als beispielsweise diejenige bei Röntgenstrahlen (34). Bisher wurden auch keine mutagene Effekte in Zellkulturen und bei Bakterien gefunden (13,14,29,30,44), ebenso liessen sich bei Säugetieren wie Ziege und Maus keine teratogene Wirkungen nachweisen (9,26,32).

Wie aber aus einer vor kurzem erschienenen schwedischen Studie (zitiert in 35) zu entnehmen ist, sollen Schädigungen auch bei kleineren elektromagnetischen Feldstärken, wie sie von Bildschirmen erzeugt werden (Größenordnung mT/s) entstehen. Die dabei verursachten Fehlbildungen der Frucht reichen von der einfachen Hasenscharte bis hin zu Herzfehlern, Schädigungen des Zentralnervensystems oder fehlenden Gliedmassen. In dieselbe Richtung weist eine weitere schwedische Studie hin, durchgeführt am Stockholmer Karolinska-Institut (55). In dieser Untersuchung wurden Mäuse unter Bedingungen gehalten, die den elektromagnetischen Impulsen von Bildschirmgeräten entsprechen.

Diese Studie, sowie die von Delgado an Hühnerembryonen durchgeführten Versuche (33), haben die schwedische Regierung dazu veranlasst, schwangeren Frauen, welche an Bildschirmgeräten beschäftigt sind, bis zur Niederkunft ein Recht auf Umplazierung einzuräumen (36).

Unser Vorhaben war es, den makroskopisch erfassbaren Einfluss einer einmaligen NMR-Untersuchung in verschiedenen Zeitpunkten der Organogenese der Maus unter derzeitigen klinischen Bedingungen (1,5 T) zu erfassen.

Auf eine mehrmalige Exposition, einer der gepriesenen Vorteile der NMR-Diagnostik in der Schwangerschaft (43), wurde verzichtet.

Da prinzipiell zwei mögliche Erklärungen einer allfälligen Fetalschädigung gegeben sind, nämlich die direkte Einwirkung auf die sich entwickelnde Frucht oder die Beeinflussung über die Plazenta (10), haben wir auch eine mikroskopische Untersuchung der Plazenta angeschlossen.

III. MATERIAL UND METHODEN

1. Versuchstiere

Verwendet wurden weibliche Mäuse des Stammes NMRI aus dem Zentralinstitut für Versuchstierhaltung in Hannover, BRD. Das Alter der Tiere betrug durchschnittlich 4 Monate und ihr Körpergewicht lag bei 31 ± 5 gr. Die Tierhaltung erfolgte in einem Raum mit kontrollierter Temperatur ($21 \pm 2^{\circ}\text{C}$) und einem Hell-Dunkelrhythmus von 12 Stunden. Futter (Nafag Nr. 890) und Leitungswasser standen den Tieren ad libitum zur Verfügung.

2. Paarung und Zeitbestimmung

Die Paarung erfolgte stets mit etwa gleichaltrigen Tieren während des Dunkelrhythmus (19.00 - 07.00), wobei je 1 Männchen mit 5-6 Weibchen verpaart wurde. Sämtliche Weibchen wurden auf das Vorhandensein eines Vaginalpfropfes als Zeichen erfolgter Begattung untersucht. Bei positivem Befund ("Tag 0" der Gestation) wurden die Tiere abgesondert, gewogen und markiert. Jeweils am Abend der Tage 7, 9 oder 11 (zwischen 19.00 und 20.00) erfolgte die Magnetfeldexposition.

3. Behandlung

Sämtliche Tiere wurden mit dem Philips-Gyroscan S 15 des Röntgendiagnostischen Zentralinstitutes des Universitätsspitals Zürich (ZDI) behandelt.

Die folgenden Behandlungsbedingungen wurden gewählt und für alle Versuchsgruppen konstant gehalten: statische magnetische Feldstärke 1,5 T mit der daraus resultierenden Resonanzfrequenz für die HF-Radiowellen von 63,960 MHz welche sich aus der Larmor-Beziehung (siehe Anhang 1) errechnen lässt; Repetitionszeit 2000 ms bei 2 Messungen und 2 Spinechos. Die daraus resultierende Untersuchungszeit belief sich auf 17 min 19 sec, die absorbierte Energie (Specific Absorption Rate SAR, siehe Anhang 2) auf $3,28 \text{ W.kg}^{-1}$. Im weiteren wurde eine Schichtdicke von 3 mm und ein zu untersuchendes Feldvolumen von $40 \times 40 \times 14$ cm gewählt.

Es wurden insgesamt 7 Gruppen gebildet:

Unbehandelte Kontrolle

Neunzehn Weibchen dienten als unbehandelte Kontrolle, d.h. sie wurden weder in den Plexiglaskäfig eingesperrt noch zum ZDI gefahren. Eine Kontrollgruppe (6 Weibchen) wurde dazu verwendet, den Einfluss des Transportstresses (Fahrt zum ZDI) auf die Schwangerschaft festzuhalten. Aus organisatorischen Gründen fiel die Wahl auf den Tag 9,5 der Gestation. (Der halbe Tag kommt dadurch zustande, dass die gepaarten Tiere morgens abgesondert wurden, die Behandlung jedoch stets abends erfolgte).

Scheinexposition Tag 7,5

Diese Gruppe bestand aus fünfzehn Weibchen. Die Tiere wurden für die Dauer der Untersuchung in einem Plexiglaskäfig gehalten, in dem sie sich frei bewegen konnten. Der Behälter wurde ausserhalb der im NMR-Gebäude des ZDI durch einen roten Strich markierten 5 Gauss-Grenze (ca 10 Meter vom Magnetzentrum entfernt) aufgestellt. Diese Anordnung wurde deshalb gewählt, damit auch die Tiere dieser tagesspezifischen Kontrollgruppe jenem charakteristischen Ton, der während der NMR-Untersuchung entsteht, ausgesetzt waren.

Scheinexposition Tag 9,5

Mit den sechs Weibchen dieser Gruppe wurde genau so verfahren wie bei der Gruppe Scheinexposition Tag 7,5.

Scheinexposition Tag 11,5

In dieser Gruppe befanden sich acht Weibchen. Vorgegangen wurde auch hier wie mit den Tieren der Scheinexposition Tag 7,5.

Behandlung Tag 7,5

Die neunzehn Weibchen dieser Gruppe wurden in einem Plexiglaskäfig der Grösse 40x14x09 cm, im Kernspintomographen exponiert. Dabei wurde der Käfig mit seiner Längsachse im rechten Winkel zur Längsachse des NMR's positioniert und so eingeführt, dass er etwa in Schulterhöhe eines zu untersuchenden Menschen zu liegen kam.

Behandlung Tag 9,5

In dieser Gruppe wurden zehn Weibchen nach dem oben beschriebenen Vorgehen exponiert.

Behandlung Tag 11,5

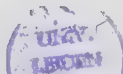
Diese Gruppe enthielt ebenfalls zehn Weibchen, welche die gleiche Behandlung erhielten wie die Gruppe am Tag 7,5.

Obwohl die einzelnen Gruppen zahlenmässig unterschiedlich sind, wurde versucht, möglichst gleich viele Tiere pro Untersuchungsgang im Käfig zu haben. Desgleichen auch für die tagesspezifischen Kontrollgruppen. Trotzdem war es jedesmal notwendig, die Maschine auf die jeweilig exponierte Gesamtmasse zu kalibrieren, was immer zwischen 20-25 Minuten in Anspruch nahm. Dem zufolge war die Aufenthaltsdauer im Plexiglaskäfig nie geringer als 40 Minuten, die längste lag bei 55 Minuten.

4. Befunderhebung

Am Tag 18 der Gestation wurden die Muttertiere durch zervikale Dislokation getötet, gewogen und die Feten durch Sectio caesarea entbunden. Die Anzahl und Positionen der Implantationen, Resorptionen, spättoten Feten und Exenzephalien innerhalb der beiden Uteri wurden registriert.

Ein Drittel der Feten jedes Wurfs, beginnend mit dem zervixnächsten Fetus des rechten Uterushornes, dann der vierte, siebte usw., wurden der Gruppe "Alizarintechnik"



(40), die restlichen zwei Drittel der Gruppe "Wilsontechnik" (41) zugeordnet. Anschliessend wurden die Feten in Chloroform getötet und gewogen.

Im weiteren wurde, wiederum angefangen vom rechten Uterushorn zervixnah, die Plazenta jedes 3. normalen Feten sowie die Plazenta jedes makroskopisch sichtbar reduzierten oder geschädigten Feten in Bouin fixiert.

Als wachstumsgehemmte Feten wurden diejenigen bezeichnet, deren Körpergewicht um mindestens zwei Standardabweichungen unter dem mittleren Kontrollgewicht lag (Männchen weniger als 0,96 gr, Weibchen weniger als 0,91 gr).

Jeder Fetus der Gruppe "Alizarintechnik" wurde auf makroskopisch sichtbare Entwicklungsstörungen und nach erfolgter Skelettfärbung unter dem Binokular auf Skelettanomalien hin untersucht.

Die Feten der Gruppe "Wilsontechnik" wurden für mindestens zehn Tage in Bouin-Lösung fixiert und anschliessend untersucht auf:

- a. makroskopisch unter dem Binokular sichtbare äusserliche Entwicklungsstörungen
- b. Entwicklungsstörungen der Kopfregion (Gehirn, Augen, Nase, Larynx, Pharynx) und des Abdomens (Urogenitalapparat) gemäss der Wilson Schnittechnik.

Sofern Punkt "b" ohne Befund blieb, wurde nur jedes dritte Tier auf Entwicklungsanomalien im Thorax untersucht, andernfalls wurde jedes Tier, welches innere Organschädigungen aufwies mit der von Barrow und Taylor (41) vorgeschlagenen Technik auch thorakal geprüft.

Die Plazentas wurden, nach der Fixation in Bouin, in Paraffin eingebettet, senkrecht zur foetalen Oberfläche alle 300 μm je 4 mal (5 μm Schnittdicke) geschnitten und mit Hämatoxylin-Eosin gefärbt.

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mittels dem nicht-parametrischen Wilcoxon U-Test.

5. Beurteilung

Im Gegensatz zu Kimmel und Wilson (52) wurde eine 14. Rippe immer als eine Variation aufgeführt, ob sie vollständig oder nur angedeutet vorkam. Dies, da ein Tier mit einer zusätzlichen Rippe kaum vital behindert ist und aufgrund der von Fritz und Hesse gemachten Bemerkung (51):

"Skeletal anomalies are to be regarded as persisting disturbances of the ossification process and may be accompanied by externally visible malformations."

Obwohl die dislozierten Sternebrae von den meisten Autoren als Missbildung aufgeführt werden (51), dies vor allem bei Trichterbrust, haben wir uns entschlossen, dislozierte Brustbeinkerne nur als Variation aufzuführen. Die medizinische Erfahrung zeigt nämlich, dass im betreffenden Fall nur sehr selten schwerwiegende Nebenwirkungen auf das Herzkreislaufsystem und auf die Lungen (54) induziert werden.

IV. RESULTATE

Aus Tabelle 1 sind die Gruppengrößen und die Anzahl lebender Feten, die pro Gruppe untersucht wurden, sowie deren zahlenmässige Aufteilung für die grobmorphologische Analyse und die Skelettuntersuchung zu entnehmen.

1. Pränatale Todesrate und Wachstumsrückstand

Die gesamte Implantationszahl und die Anzahl der resorbierten und wachstumsretardierten Feten, sind in Tabelle 2 aufgeführt. Es wird daraus ersichtlich, dass bei den Frequenzen beider Entwicklungsstörungen grosse Schwankungen auftreten und dass die Gruppe der unbehandelten Kontrolle prozentual zu den stärker betroffenen Gruppen zählt. Trotzdem liegen die Schädigungsfrequenzen noch in der Grössenordnung von anderen am Institut für Strahlenbiologie durchgeführten Versuchen mit NMRI-Mäusen.

Die Resorptionen wurden unterteilt in früh- und spätesorbierte Feten. Spätesorbierte Feten wurden definiert als solche, die noch ihre externe Strukturen wie Extremitäten, Kopf und Schwanz erkennen liessen. Sie bilden im allgemeinen einen geringen Teil der totalen Anzahl Resorptionen, wobei sie in den Gruppen "Scheinexposition Tag 9,5" und "Behandlung am Tag 9,5" gänzlich fehlten.

Obwohl die Unterschiede zur unbehandelten Kontrolle für einige Gruppen ziemlich deutlich waren, konnte keine statistische Relevanz festgestellt werden.

2. Missbildungen

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenstellung sämtlicher, bei der grobmorphologischen Analyse gefundenen Missbildungen. Bei der Bestimmung der totalen Missbildungsrate stellte sich heraus, dass die Gruppe "Behandlung Tag 7,5" mit 15,6% missgebildeten Feten am meisten betroffen ist; alle weiteren Gruppen weisen hingegen prozentual niedrigere Abnormitätsraten auf als die unbehandelte Kontrolle. Obwohl die Missbildungsrate, sowie die Frequenz von Wolfsrachen der Gruppe "Behandlung Tag 7,5" gegenüber der unbehandelten Kontrolle erhöht waren, lässt sich statistisch keine Signifikanz feststellen ($p > 0,05$). Es wurde beobachtet, dass Mikrophthalmie am meisten zur totalen Missbildungsrate beiträgt. Statistisch ergaben sich keine signifikante Unterschiede in der

Frequenz von Mikrophthalmie unter den verschiedenen Versuchsgruppen. Mit Ausnahme der Gruppen "Transportstress Tag 9,5" und "Scheinexposition Tag 7,5", in denen Mikrophthalmie vornehmlich einseitig vorkam, wurde im allgemeinen keine Bevorzugung des einseitigen gegenüber des beidseitigen Auftretens dieser Missbildung festgestellt. Bei einseitiger Augenschädigung war die linke Seite häufiger betroffen als die rechte.

Bei der zweithäufigsten Missbildung, dem Wolfsrachen, zeigt sich ein Ueberwiegen der Inzidenz in der Gruppe der am Tag 7,5 behandelten Tiere. Mit 4,1% ist sie fast doppelt so häufig wie in der entsprechenden Kontrollgruppe "Scheinexposition Tag 7,5", erlangt aber keine statistische Signifikanz.

Alle weiteren Missbildungen wie Hirnbruch, Extremitäten- und Nierenschäden treten hingegen spärlich auf. Mit nur zwei Ausnahmen (Scheinexposition Tag 11,5 und Behandlung Tag 9,5) scheint das männliche Geschlecht eher mehr von Missbildungen betroffen zu sein als das weibliche, jedoch sind die Unterschiede nicht signifikant.

3. Skelettvariationen

Die verschiedenen beobachteten Skelettvariationen sind in Tabelle 4 zusammengefasst. Mit Ausnahme der fehlenden Verknöcherung der Hals- und Brustwirbel, waren nur das Sternum, die Rippen und die Autopodien von den verschiedenen Variationen betroffen. Die Gesichts- und Schädelknochen, Lenden- und Schwanzwirbel sowie die Becken- und die langen Röhrenknochen der Extremitäten zeigten kein Abweichen von der Norm, wie sie von Fritz und Hesse festgelegt wird (51).

Die häufigsten Variationen sind fehlende Calcaneusverknöcherung und mehrzählige Rippen. Bei den Rippenvariationen handelte es sich immer um eine einseitig oder beidseitig vorkommende 14. Rippe, eine 15. Rippe wurde nur einmal beobachtet und zwar in der Gruppe "Behandlung Tag 11,5". Beachtenswert ist, dass praktisch bei allen Gruppen über 50% der Feten eine 14. Rippe zeigten. Dies deutet darauf hin, dass wahrscheinlich nur eine spezifische Erscheinungsform bei dem hier verwendeten Tierstamm vorliegt. Eine weitere, interessante Feststellung ist, dass die inkomplette Fussverknöcherung, d.h. das Fehlen von Verknöcherungszentren in den Röhrenknochen der Pfoten, weitaus seltener ist als das fehlende Verknöcherungszentrum im Calcaneus. Dass dies möglicherweise auch nur ein stammspezifisches Merkmal ist, bezeugt der hohe Prozentsatz bei den nicht exponierten Tieren.

Bei den Brustbeinkernen findet man in der vorliegenden Untersuchung eine ähnliche Anzahl Variationen zwischen den scheinexponierten und den behandelten Gruppen.

Darunter bilden die dislozierten Sternebrae eine Ausnahme, denn sie kommen in den behandelten Gruppen "Tag 9,5" und "Tag 11,5" gegenüber den entsprechenden scheinxponierten Gruppen 2 respektive 4 mal häufiger vor (15% zu 30,3% respektiv 4,4% zu 20%), ohne jedoch statistische Signifikanz zu erlangen. Zudem traf bei den dislozierten Sternebrae vermehrt eine Trichterbrust auf. Zusätzliche Brustbeinkerne, im Sinne eines 7. Verknöcherungszentrums, waren selten. Das Fehlen eines oder zweier Sternebrae wurde nur je einmal (Gruppe der "unbehandelte Kontrolle" respektive der "Scheinxposition Tag 9,5") registriert.

4. Mehrfachmissbildungen

Tabelle 5 gibt einen Ueberblick über die Häufigkeit des gleichzeitigen Auftretens verschiedener Missbildungen sowie über die gesamte Missbildungsrate. Es zeigt sich sehr deutlich, dass sowohl bei den behandelten wie bei den nicht behandelten Tieren die Einfachmissbildungen klar überwiegen. Bei den wenigen Doppelmissbildungen war die Kombination von Mikrophthalmie mit Wolfsrachen die häufigste. Interessanterweise zeigt sich, dass die Gruppe "Behandlung Tag 7,5" sowohl die am meisten von Missbildungen betroffene Gruppe als auch die einzige Gruppe ist, die mehr als nur einen Fall von Doppelmissbildungen aufweist.

5. Gewichtsbestimmungen

Die Gewichtszunahme bei den Muttertieren ist der Tabelle 6 zu entnehmen. Daraus ist ersichtlich, dass die Tiere aller Gruppen eine deutliche Gewichtszunahme zwischen 18,45 und 25,00 gr zeigen, insbesondere jene der Gruppe "Behandlung Tag 7,5", welche bezüglich Entwicklungsstörungen den grössten Effekt aufzeigte. Der Unterschied zur scheinxponierten Kontrolle ist für alle behandelten Gruppen statistisch nicht signifikant.

Der Mittelwert der bei der Sectio lebend gefundenen Feten pro Wurf und deren mittleres Gewicht, aufgeteilt nach dem Geschlecht, ist in Tabelle 7 zusammengestellt. Für beide Kriterien sind die Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen äusserst gering. Es liess sich feststellen, dass die an Missbildungen am stärksten betroffene Gruppe (Behandlung Tag 7,5) die gleichen Gewichtswerte zeigt, wie die restlichen Versuchsserien.

Abbildung 1 und 2 zeigen die Gewichtsverteilung der männlichen, respektive weiblichen Feten nach der Box-Plot-Methode. Diesen Darstellungen kann entnommen werden, dass die Gewichtsverteilung in erster Annäherung einer Normalverteilung gleich kommt. Dies wird dadurch gezeigt, dass die "wiskers" oberhalb und unterhalb des Medianwertes in etwa gleich lang sind, dass es wenige Ausreisser gibt und dass der Mittelwert mit dem Medianwert übereinstimmt.

6. Plazenta-Untersuchung

a) Die normale Histologie

Die Plazenta der Maus und der Ratte, sowie die des Menschen auch, sind vom Typ her haemochorial (69,70), d.h. das Endothel der materalen Kapillare wird durch das Vordringen des Chorion frondosum in die Decidua basalis zerstört, so dass das mütterliche Blut direkt mit den fetalen Plazentazotten in Kontakt gelangt.

Im Lichtmikroskop unterscheidet man 5 verschiedene Plazentabezirke (16):

1. **Decidua:** das sich in der Schwangerschaft umgewandelte Mucosaepithel des corpus uteri.
2. **Riesenzellschicht:** Zellschicht, welche vor der haematotropen Versorgung für die Ernährung verantwortlich ist.
3. **Lakunäre Zone des Zytotrophoblasten:** sie wandelt sich mit der Zeit in ein Syncytium um, das Syncytiotrophoblast.
4. **Plazentalabyrinth:** Stelle des Gasaustausches mit dem materalen Blut.
5. **Chorionmesoderm**

b) Auswirkungen magnetischer Felder auf die Plazenta

Darüber ist eigentlich wenig bekannt. Nach unserem Wissen ist nur eine Studie vorhanden, die sich diesem Thema widmet (16). Moayer findet dabei 4 histologische Zeichen einer plazentaren Schädigung:

1. **Vermehrung der Riesenzellschicht.** Das Verbleiben auf dem embryonalen Stadium der Plazentaentwicklung deutet auf eine Reifungsstörung hin.
2. **Gehäuftes Vorkommen von hydropischen Zonen,** d.h. Bezirke die normalerweise um grössere Gefässe liegen und gefüllt sind mit gallertiger Substanz.

3. **Zunahme blutleerer Bezirke**, die sich relativ häufig schon normalerweise finden. Es handelt sich dabei vor allem um fetale Gefässe.
4. **Endothelschädigungen** im Sinne der Verquellung von Endothelzellen und Lysierungserscheinungen deren Kerne, mit eventuell auch Erythrozytenaustritt in der Riesenzellschicht.

Da alle diese Veränderungen auf Kosten des Gasaustausches zwischen Mutter und Fetus gehen, ergibt sich nach Moayer, dass es bei der Kurzwellendurchflutung der Plazenta durch eine Plazentarinsuffizienz zur Mangelversorgung des Fetus kommt. Eine Behandlung nach dem 14. Tag der Rattengestation löst solche Veränderungen nur noch selten aus.

c) Eigene Befunde

Unsere Beurteilung der Plazenta erfolgte anhand der von Moayer gefundenen Veränderungen. So konnten in diesem Versuch von den 4 oben aufgeführten Veränderungsarten nur 2 gefunden werden, nämlich die Zunahme der blutleeren Bezirke sowie die Endothelschädigung.

Zu bemerken ist, dass diese Befunde vornehmlich in den Plazentas jener behandelten Tiere anzutreffen war, deren Fetus eine morphologische Veränderung oder reduziertes Wachstum zeigten. Zahlenmässig lag die Schädigungsrate für Plazentas normaler Nachkommen bei 16 %, bei abnormen Fetus der "unbehandelten Kontrollgruppe" bei 30% und denjenigen aus der "Behandlungsgruppe Tag 7,5" bei 50%. Diese Werte gelten für die gesamthafte Schädigung der Plazenta, da beide Veränderungen stets zusammen vorkamen. Bezüglich der Lokalisation der blutleeren Bezirke muss hervorgehoben werden, dass sie im Plazentalabyrinth häufiger waren als in den fetalen Gefässen.

Für die Gewichtsbestimmung der Plazentas wurden pro Wurf das mittlere Gewicht bestimmt, unterteilt in Plazentas normaler, gewichtsreduzierter und abnormer Fetus. Es fanden sich dabei keine relevanten Unterschiede zwischen den Gruppen behandelte und unbehandelte Tiere. Bei den normalen Fetus variierte das Gewicht zwischen 80 und 110 mg, die Plazentas der geschädigten Fetus lagen auch in diesem Bereich.

d) Beurteilung

Aufgrund der 65 untersuchten Plazentas können keine schlüssige Aussagen gemacht werden.

So wurden keine eindeutige morphologische Hinweise auf eine placentare Reifungsstörung gefunden, hingegen trat eine deutliche Abnahme der Durchblutung auf,

welche Zeichen einer gestörten Ernährungsfunktion ist. Offen bleibt ob es sich dabei um eine primäre funktionelle Plazentastörung handelt, oder um das morphologische Korrelat einer primären Fetalschädigung mit sekundär verminderter Stoffwechsellaage. Abschliessend kann gesagt werden, dass das Problem der Beeinflussung der Plazentafunktion und -entwicklung durch Magnetwellen weitere Beachtung verdient.

V. DISKUSSION

Die strahlenbiologische Wirkungskette, durch die eine mit ionisierender Strahlung behandelte Zelle zu Schaden kommt, ist gut bekannt. Ueber den Grundvorgang der Bildung von Ionenpaaren sind prinzipiell zwei Wirkungsmechanismen möglich (47) :

- die direkte Wirkung, indem das Biomolekül durch die Energieübertragung unmittelbar geschädigt wird, und
- die indirekte Wirkung, bei der das Biomolekül durch die Einwirkung von reaktionsfähigen, durch die ionisierende Strahlung in der Zelle gebildete Radikale modifiziert und inaktiviert wird. Der Radiolyse des Wassermoleküls (H_2O wird zu $H^\bullet + OH^\bullet$ -Radikalen zersetzt) kommt dabei eine besonders wichtige Rolle zu, besteht doch die Zelle zum grössten Teil aus Wasser.

Völlig anders verhält es sich mit den Magnetfeldarten, die in der Kernspintomographie zur Anwendung kommen. Die hier eingesetzten Energien sind um etliche Grössenordnungen geringer als bei Röntgenstrahlen (z.B. liegt die in der Diagnostik verwendete Energie der Röntgenstrahlung zwischen 25 und 150 keV, wogegen die Energie einer 27,12 MHz Mikrowelle nur $8 \cdot 10^{-7}$ eV beträgt). Diese Energie ist viel zu schwach, um Ionenpaare zu erzeugen (34). Der Wirkungsmechanismus von Magnetfeldern besteht darin, die Energie in Form von Wärme abzugeben (1,2,9,22).

Im Unterschied zu ionisierenden Strahlen, welche nur einen unbedeutenden thermischen Effekt zeigen, produzieren die in der Kernspintomographie applizierten Magnetfeldarten Wärme in der Tiefe des Körpers. Diese Art der Wärmeerzeugung bezeichnet man nach Gellhorn als Thermopenetration (zitiert in 48).

Die hier verwendeten Magnetfeldarten haben eine Tiefenwirkung, die direkt an der zu beeinflussenden Gewebszelle angreift. Modellversuche sprechen dafür, dass sich die Einzelzelle im HF-Feld stärker erwärmt als die umgebende extrazelluläre Flüssigkeit (49). Während beim Einzeller die isolierte Ueberhitzung keine wesentliche Rolle spielt, kann es hingegen beim vielzelligen Lebewesen bei noch sehr niedriger Umgebungstemperatur sogar zum Hitzetod kommen (50). Der Locus nascendi der Wärme, d.h. die Umsetzungsstelle von elektromagnetischer in kalorische Energie, ist also die Einzelzelle selbst und in ihrer Strukturen besonderer Thermosensibilität (48).

Aus Untersuchungen an beruflich exponierten Menschen und z.T. therapiebedingter Anwendung sowie aus tierexperimenteller Forschung ist schon seit längerer Zeit

bekannt, dass jede der drei im NMR gebrauchten magnetischen Feldarten nicht ohne Auswirkung auf das Lebewesen bleibt.

Von den einzelnen Feldarten sind aus der Literatur folgende Wirkungen zu erwarten:

1. Sind die Einwirkungen auf Psyche und Verhalten noch sehr umstritten (6,9,25), so scheint das Ausbleiben von biologisch relevanten Effekten für das **statische Magnetfeld** eher gesichert zu sein (1,6,7,8,46,65,66). Wohl sind die Kraftwirkungen in Form von Drehmomenten auf anisotropische Zellbausteine (DNS, Enzyme) sowie die Induktion von Potenzialdifferenzen über bewegte Volumina (verantwortlich für die bis zu 400% Vergrößerung der T-Wellenamplitude im EKG ab 0,3 T) und von elektrischen Feldern über ringförmige Schleifen bewegter Querschnitte (z.B. Herz, mit der Gefahr von Arrhythmien, v.a. Kammerflimmern, ab 100 mV/cm oder 100 mA/cm²) bekannt. Die Schwellenwerte liegen jedoch so hoch, dass kaum mit einer biologischen Relevanz zu rechnen ist (1,7,9,22,46). Auch die Impulsübertragung in der Nervenfaser soll aus denselben Gründen nicht beeinflusst werden (1,2,6,7,8,22,26,45,46). Obwohl in ihrer Bedeutung bis heute noch unklar, scheinen statische Magnetfelder ab 0,4 T eine Durchblutungsstörung der Haut durch Verstopfung der Arteriolen infolge magnetisch induzierter "Geldrollenbildung" der Erythrocyten (19) zu verursachen. Dies wird auch als Mitursache der Körpererwärmung betrachtet (19), welche bei NMR-Untersuchungen entstehen kann. Ob die von Lövsund, Oeberg und Ueno (57) registrierte Vasokonstriktion der Hautgefäße veränderlichen Magnetfeldgradienten als Folge einer sogenannten Fluchtreaktion (Stimulation des Sympathicotonus) auch eine Rolle spielt, ist in anbetracht der kurz anhaltenden Wirkungsdauer (nur einige Sekunden) fraglich. Ein weiterer Grund soll im Orientierungseffekt von para- und diamagnetischen Substanzen im Magnetfeld liegen (11). Aufgrund dieses Effektes kommt es nach Sperber (11), zu der von ihm gefundenen Temperaturerhöhung des Körpers, welche schon ab 0,4 T eintritt und bei 2 T ihre Saturation erreicht.
2. Ähnlich verhält es sich mit den **veränderlichen Magnetfeldgradienten**, welche aber effektiver sein sollen (33). Aufgrund des Faraday-Phänomens induzieren sie im Körper elektrische Kreisströme, welche zu den schon erwähnten Nebenwirkungen wie Kammerflimmern, Einfluss auf die Impulsleitung in Nerven und Thrombozytenaggregation führen können (1,2,9,22,46). Auch hier handelt es sich um Reaktionen, die eine Schwellendosis aufweisen, welche bei der heutigen klinischen Anwendung nicht erreicht wird (22,43,45,46). Charakteristisch jedoch für diese Feldart ist das Auftreten von Blitzen in den

Augen, sogenannte Phosphene, welche schon 1895 von d'Arsonval beschrieben wurden (1,6). Da sie von Magnetfeldern hervorgerufen werden, bezeichnete sie Beer (1902) als Magnetophosphene. Heute gilt als erwiesen, dass sie durch Feldänderungen von 2-5 T/s bei minimaler Dauer von 2 ms induziert werden, eine inadequate Stimulation der Retina darstellen und keine Dauerschäden hinterlassen (1,2,6,7,9,22,46).

3. Wohl am besten untersucht, da sie klinisch eine schon etablierte Diathermie-Behandlung darstellen, sind die **HF-Radiowellen**. Ihr Wirkungsmechanismus besteht hauptsächlich in der Aufwärmung des bestrahlten Objekts (1,2,8,9,22), wobei diese eine Abhängigkeit von der Amplitude, der zeitlichen Dauer und der Frequenz der Wellen zeigt. Mit einer Rolle spielt dabei auch das Vermögen des Körpers, Wärme abzugeben (9,22).

In-vitro Untersuchungen auf chromosomale Aberrationen und DNS-Synthesestörungen durch HF-Radiowellen ergaben keine negativen Einflüsse (2).

Tierversuche an Ratten haben gezeigt, dass HF-Radiowellen embryotoxisch wirken können und zwar in Abhängigkeit von der Schwellentemperatur und Applikationsdauer (21,24,28,31). Es hat sich dabei herausgestellt, dass die Gestation nicht uniform über ihre ganze Dauer sensibel ist, sondern, wie aus Studien über andere Teratogene schon bekannt war, dass es zwei Phasen gibt, die unterschiedlich reagieren:

- wird das trächtige Tier vor der Implantationsphase exponiert, so wird vor allem die Resorptionsrate, d.h. die Häufigkeit des intrauterinen Keimtodes (abgestorbene Feten werden bei Säugetieren mit zahlreicher Nachkommenchaft pro Wurf eher resorbiert als ausgestossen), erhöht (10,48) ;
- erfolgt die Exposition hingegen in der Zeit der Organogenese, steigt die Missbildungsrate (23,28,30), wobei sich dann ein Missbildungsmuster entwickelt, das mit der teratogenen Determinationsphase korreliert.

In Ratten hat man mittels einseitiger extrakorporeller Mikrowellenexposition eines Uterushornes unter Abschirmung des restlichen Tieres eine Resorption sämtlicher exponierter Embryonen herbeiführen können (39).

Englische und amerikanische Berichte weisen darauf hin, dass Radiowellen bei chronischer Exposition Ursache von Krebs, insbesondere die akute myeloische Leukämie sein könnten (17,18,20). Da im einzelnen aber auch andere Ursachen in Frage kommen, bleibt dieser kausale Zusammenhang sehr umstritten (36). Eine diesbezügliche Studie von Prausnitz und Süßkind an Mäusen (38) wurde infolge

neuerer Erkenntnisse über die Auswirkung von Mikrowellen-induzierter Hyperthermie auf die Blutleukocytenzahl stark in Zweifel gezogen (37).

Der gesundheitliche Einfluss der NMR-Diagnostik beim Menschen wurde auch schon untersucht. Zwei englische Arbeiten verdienen dabei besondere Beachtung, da die behandelten Patienten über eine gewisse Zeit intensiv ärztlich überwacht wurden. In der ersten Studie wurden 181 Patienten zwischen 2 und 83 Jahren (15), in der zweiten Arbeit 15 sich in der 10.-20. Schwangerschaftswoche befindende Frauen mit ihren Feten (27) kontrolliert. In beiden Studien konnten keine negativen Auswirkungen gefunden werden.

Aus einer von Roberts und Mitarbeiter gemachten Zusammenfassung (60) der wichtigsten Untersuchungen bezüglich der Wirkungen von Radiowellen mit einem Frequenzbereich zwischen 10 kHz und 300 GHz ist zu erfahren, dass der bis heute einzig gesicherte und in seiner Wirkungsweise verstandene Effekt in der Erwärmung des bestrahlten Objektes liegt. Verschiedene Versuche haben gezeigt, dass durch Kurzwellenbehandlung auch Schädigungen wie Wolfsrachen und Hirnbruch entstehen können (48,58,61,62,63). All diesen Experimenten war gemeinsam, dass immer solange exponiert wurde, bis die kontrollierte Rektaltemperatur der Muttertiere einen gewissen vorbestimmten Wert erreicht hatte. Es konnte somit eine Schwellentemperatur ermittelt werden, die bei anhaltender Erhöhung tiefer liegt als bei akuter Exposition (22), bei welcher Fetalschädigungen gehäuft vorkamen. Dieser Schwellenwert liegt nahe bei 41,5°C, erste Wirkungen können jedoch schon bei 40°C auftreten (24,31,28,34). Die Teratogenitätsrate nimmt ab der Schwellendosis ständig zu und erreicht ihr Maximum (bis zu 60 % geschädigte Feten) bei Rektaltemperaturen des Muttertieres nahe dem Hitzetod, der bei ca. 42,7°C liegt (28,48,64).

Bei den Versuchsbedingungen der vorliegenden Arbeit waren solche Temperaturen ausgeschlossen. Wie im Anhang 2 erläutert wird, liegt die berechnete Zunahme der Körpertemperatur in unseren Experimenten bei maximal 1,09°C, so dass nicht einmal die Schwellentemperatur erreicht wird. Es überrascht folglich nicht, wenn keine erhöhte Schädigungsrate gefunden worden ist. Unsere Ergebnisse liegen also im Einklang mit den meisten Arbeiten, in denen subthermale Energieleistungen zur Anwendung kamen (10,48,59,60).

Jedoch ist nicht zu übersehen, dass in der Gruppe "Behandlung am Tag 7,5" eine erhöhte Schädigungsrate bezüglich Wolfsrachen (Tab. 3) vorliegt. Sie ist, obwohl nicht signifikant, doch deutlich erhöht gegenüber allen anderen behandelten und nicht behandelten Gruppen. Noch deutlicher tritt dies bezüglich der gesamten Missbildungsrate zum Vorschein.

Die in Schweden gemachten Studien (zitiert in 35,55), sowie die Arbeiten von Tarakhovsky (zitiert in 25) zeigen, dass Fetalschädigungen wie Wolfsrachen, Hirnbruch und Herzfehler gehäuft bei niedrigen Energiedosen vorkommen, d.h. auch im nicht thermalen Bereich der Exposition. Hirnbruch tritt in unseren Versuchen selten auf, es ist jedoch zu erwähnen, dass in der Gruppe "Behandlung am Tag 7,5" 2 Fälle registriert wurden. Herzfehler wurden keine gefunden, wobei zu bemerken ist, dass dieser Befund nur für die Organform und -grösse, Lageanomalien sowie Missbildungen oder Transposition der grossen Herzgefässe zutrifft, da die gewählte Schnitt-Technik keine Rückschlüsse über die eigentlichen Klappenvitien erlaubt.

Ueber die Existenz einer Schwellendosis für die Effekte magnetischer Strahlung, besteht keine Einigkeit. Rugh, Ginns und Leach (58) nehmen an, dass die von ihnen gefundenen Wirkungen auf das Vorliegen einer linearen Dosis-Effekt Beziehung hinweisen. Nach Delgado soll der Wirkungsmechanismus von geringen Dosen langsamer und kumulativer Art sein (33). Sollten sich diese Ansichten als fundiert erweisen, dann dürften die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit bezüglich der Gruppe "Behandlung Tag 7,5" grössere Bedeutung erlangen. Sie könnten dann ein erster Hinweis dafür sein, dass bei weiterer Erhöhung der Expositions-dosis, Missbildungen (v.a. Wolfsrachen und Mikroophthalmie, aber möglicherweise auch Hirnbruch) noch häufiger auftreten würden. In diesem Zusammenhang ist darauf hinzuweisen, dass die Entwicklung der Kernspintomographie dazu tendiert, immer kürzere und somit ökonomischere Aufnahmezeiten zu erlangen (7), wodurch sie mit immer höheren Frequenzen, also energiereicheren Radiowellen (siehe Anhang 1) arbeiten muss. Sollte sich die Ansicht bestätigen, dass ein langsamer und kumulativer Mechanismus für die Entwicklung der Fetalschädigungen verantwortlich ist, dann könnte die uneingeschränkte Wiederholung von NMR-Untersuchungen nicht ganz so risikolos sein, wie behauptet wird (7,27,43). Eine weitere Folge dieser 2 Hypothesen liegt in der theoretischen Ueberlegung, dass falls der thermische Effekt nicht zur Erklärung einer Schädigung herangezogen werden kann, wohl ein magnetspezifischer Wirkungsmechanismus postuliert werden muss. Nach Delgado (33) wären dies paramagnetische Eigenschaften gewisser Zellstoffe, z.B. Proteine. Andere Autoren lehnen dies Hypothese jedoch ab (10,31,34,64).

Die vorliegenden Ergebnisse lassen erkennen, dass für die Wirkung von Magnetfeldern, insbesondere hochfrequente Radiowellen, wie für die Wirkung von ionisierender Strahlung, die sensibelste Schwangerschaftsphase die frühe Organogenese zu sein scheint. Dies ist im Einklang mit den meisten Befunden der Literatur, insbesondere mit jenen von Dietzel (31,34) und von Rugh (23,58). Dietzel findet noch zwei weitere empfindliche Schwangerschaftsphasen, nämlich die Präimplantationsperiode, möglicher-

weise infolge Störung der DNS-Synthese in der Blastozyste (34,68) und Veränderungen im Nidationsgebiet wohl als Folge der Minderdurchblutung des Uterus nach Kurzwellenbehandlung (7,48). Zudem ist die späte Fetalperiode empfindlich, da das Amnion dann genügend gross ist, um als abgeschlossener Flüssigkeitsraum zu dienen. Die Kühlwirkung des mütterlichen Kreislaufes erfolgt dann nicht oder nur verzögert, wodurch eine Ueberhitzung der Frucht weit über die rektal gemessene Temperatur der Mutter zustandekommt (7,34,48).

Zwei weitere Effekte der Magnetfelder und der HF-Radiowellen werden in der Literatur öfters besprochen:

1. Erhöhung der Wachstumsretardationsrate und der Resorptionsrate. Sie kommen entweder gemeinsam oder getrennt vor (10,24,34,48,58,61,62,64).
2. Skelettanomalien. Eindeutige Missbildungen finden Lary und Mitarbeiter (24), hingegen liegen bei Mahlum und Mitarbeiter (65) eindeutig nur Variationen vor. Eine Reihe weiterer Arbeiten erwähnen wohl teratogene Effekte, sprechen jedoch nur allgemein von schwerwiegenderen oder leichteren Missbildungen ohne weitere Angaben über deren Art zu machen. Unklar ist dabei auch, ob das Skelettsystem als mitbetroffen zu betrachten ist, oder ob sich diese Missbildungen nur auf bestimmte Organe beziehen.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen bezüglich der prenatalen Letalität wie der Wachstumsretardation keine erhöhte Schädigungsraten. Eigentliche Skelettmissbildungen liessen sich nicht feststellen, Skelettvariationen hingegen waren sehr häufig, insbesondere betreffend der Rippenzahl und der Calcaneusverknöcherung. Dazu ist aber zu bemerken, dass die Tiere der behandelten Gruppen nicht signifikant häufiger betroffen waren als die Tiere der unbehandelten oder scheinexponierten Gruppen, so dass eher ein spezifisches Merkmal des gewählten Tierstammes vorliegen dürfte.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit mit jenen übereinstimmen, die man aus der Literatur her postulieren würde. Tatsächlich sind die meisten Schädigungen mit Energiedosen erzielt worden, die bei NMR-Untersuchungen nicht vorkommen. Am gefährlichsten scheinen dabei die HF-Radiowellen zu sein, deren Frequenz von der Grösse des statischen Magnetfeldes abhängig ist.

In den letzten Jahren sind jedoch Studien veröffentlicht worden, wonach die Existenz einer Schwellendosis für die teratogene Wirkung von Magnetfeldern angezweifelt wird (25,33,35,55,58). Andererseits wird heute vermehrt die Meinung vertreten, dass ein teratogener Schwellenwert, sollte es diesen geben, tiefer liegt, als bisher angenommen

worden ist.

Aus diesen Gründen scheint Vorsicht geboten zu sein. In diesem Sinne sollte man der Weiterentwicklung der NMR-Geräte zu noch höheren Magnetfeldwerten verstärkte Aufmerksamkeit schenken und jetzt schon mögliche gesundheitsgefährdende Effekte experimentell untersuchen. Ein offenes Problem ist insbesondere die Auswirkung mehrmals wiederholter Untersuchungen auf die Schwangerschaft, falls nach Delgado ein kumulativer Effekt angenommen wird. Zuletzt bleibt noch eine weitere offene Frage, die es zu lösen gilt, bevor die Sicherheit der Kernspintomographie restlos akzeptiert werden soll, nämlich die Existenz einer magnetspezifischen Wirkungsweise.

VI. ZUSAMMENFASSUNG

Ziel dieser Arbeit war, die Auswirkungen einer einmaligen NMR-Exposition auf die Organogenese der Maus zu erfassen. Dazu wurden Mäuse des NMRI-Stammes am Anfang (Tag 7,5), in der Mitte (Tag 9,5) und am Ende (Tag 11,5) der Organbildungsphase mit derzeitigen klinischen Bedingungen exponiert.

In Bezug auf die pränatale Letalität und Wachstumsstörungen konnten keine signifikanten Effekte nachgewiesen werden. In allen untersuchten Gruppen wurde eine grosse Variationsbreite von Störungen festgestellt, wobei eigentliche Missbildungen nur bei inneren Organen sowie bei den Augen auftraten, hingegen blieben das Skelett und das äussere Erscheinungsbild der Feten unbeeinträchtigt. Im Skelettsystem kamen verschiedenartige Variationen vor, wobei überzählige Rippen sowie Anomalien in der Ausbildung der Verknöcherungszentren im Brustbein und im Calcaneus die am häufigsten beobachteten Veränderungen waren.

Unter den zahlreichen Fehlbildungen der inneren Organe sind Mikrophthalmie und Wolfsrachen hervorzuheben. Exenzephalie und Extremitätenschäden waren seltener. Weder Mikrophthalmie noch Wolfsrachen erlangten im Vergleich zu den unbehandelten Kontrollen signifikante Werte.

Es ist zu bemerken, dass die Exposition während der frühen Organogenese (Tag 7,5) sich als empfindlichste Entwicklungsphase in bezug auf Missbildungen (15.6% gegenüber 11.5% der unbehandelten Kontrolle) herausstellte. Diese Beobachtung gewinnt dadurch an Bedeutung, als die Natur der biologischen Wirkung magnetischer Felder noch nicht gelöst ist. Obwohl die hier vorliegenden Ergebnisse keine signifikanten Schädigungsausmasses erreichten, könnten sie dennoch als Indiz für gewisse embryotoxische Wirkungen der Kernspintomographie betrachtet werden.

Von Interesse ist, ob die gefundenen Anomalien thermalen oder athermalen Ursprungs sind. Anhand der Literatur und der vorliegenden Arbeit kann diese Frage nicht beantwortet werden und muss folglich Untersuchungsobjekt weiterer Experimente bleiben.

Bezüglich der Plazenta konnten nur Zeichen der Durchblutungsstörung gefunden werden.

Tabelle 1 Anzahl untersuchter Feten für die grobmorphologische Analyse und für die Skelettuntersuchung.

		Anzahl Muttertiere	Totale Fetenzahl	Grob- morphologische Analyse	Skelett Analyse
unbehandelte Kontrolle		20	223	156	67
Transportstress	Tag 9.5	6	67	46	21
Scheinexposition	Tag 7.5	15	173	119	54
	Tag 9.5	6	68	48	20
	Tag 11.5	8	80	57	23
Behandlung	Tag 7.5	19	213	147	66
	Tag 9.5	10	107	74	33
	Tag 11.5	10	116	81	35

Tabelle 2 Mortalität und Retardationen

	Total Implantationen	Total (%)		Resorptionen		Wachstums- retardationen (%)	
		Total (%)		früh (%)	spät (%)	Wachstums- retardationen (%)	
unbehandelte Kontrolle	248	25 (10.0)	23 (9.3)	2 (0.8)	13 (5.8)		
Transportstress	69	2 (2.9)	1 (1.5)	1 (1.5)	1 (1.5)		
Scheinexposition	190	17 (6.9)	13 (6.8)	4 (2.1)	5 (2.9)		
Tag 7.5	70	2 (2.9)	2 (2.9)	—	5 (7.4)		
Tag 9.5	90	10 (11.1)	9 (10.0)	1 (1.1)	1 (1.3)		
Tag 11.5							
Behandlung	237	24 (10.1)	22 (9.3)	2 (0.8)	8 (3.8)		
Tag 7.5	118	11 (9.3)	11 (9.3)	—	—		
Tag 9.5	132	16 (12.1)	15 (11.4)	1 (0.8)	9 (7.8)		
Tag 11.5							

Tabelle 3 Häufigkeit von Missbildungen bei 18 Tage alten Mausfeten.

	Anzahl unter- suchter Feten	Missbildungen total (%)	Mikroph- thalmie (%)	Wolfsrachen (%)	Hirnbruch (%)	Extremitäts- schäden (%)	Andere (%)
unbehandelte Kontrolle	156	18 (11.5)	14 (9.0)	2 (1.3)	--	1 (0.6)	1 ^a (0.5)
Transportstress	46	3 (6.5)	3 (6.5)	--	--	--	--
Scheineexposition	119	13 (10.9)	8 (6.7)	3 (2.5)	1 (0.8)	1 (0.8)	--
Tag 9.5	48	2 (4.2)	--	--	--	2 (4.2)	--
Tag 11.5	57	6 (10.4)	4 (7.0)	--	1 (1.7)	--	1 ^b (1.7)
Behandlung	147	23 (15.6)	14 (9.5)	6 (4.1)	2 (1.4)	--	1 ^a (0.7)
Tag 9.5	74	7 (9.5)	2 (2.7)	2 (2.7)	--	2 (2.7)	1 ^a (1.4)
Tag 11.5	81	7 (8.6)	6 (7.4)	--	--	--	1 ^c (1.2)

a) Hypoplastische Niere links

b) Hirnblutung

c) Doppelniere mit doppeltem Nierenbecken und Ureter links

Tabelle 4 Häufigkeit von Skelettvariationen bei 18 Tage alten Mausfeten.

	unter- suchte Anzahl Feten	fehlende Calcaneus Verknöche- rung (%)	inkomplette Fussver- knöcherung (%)	fehlende Verknöcherung der Hals-, Brustwirbel (%)	Sternebrae zweiteilige + hantelförmig (%)	dislozierte Sternebrae (%)	zusätzliche Sternebrae (%)	mehrzählige Rippen (%)
unbehandelte Kontrolle	67	25 (37.3)	3 (4.5)	1 (1.5)	14 (20.1)	5 (7.5)	2 (3.0)	32 (47.8)
Transportstress	21	14 (66.7)	--	--	1 (4.8)	1 (4.8)	2 (2.5)	6 (28.6)
Schein- exposition	54	31 (56.4)	2 (3.6)	4 (7.3)	4 (7.3)	4 (7.3)	--	27 (49.1)
	20	6 (30.0)	--	1 (5.0)	2 (10.0)	3 (15.0)	1 (5.0)	16 (80.0)
	23	14 (60.9)	1 (4.4)	1 (4.4)	2 (8.7)	1 (4.4)	1 (4.4)	15 (65.2)
Behandlung	66	28 (41.8)	1 (1.5)	3 (4.5)	4 (6.0)	4 (6.0)	2 (3.0)	38 (56.7)
	33	11 (33.6)	1 (3.0)	1 (3.0)	2 (6.0)	10 (30.3)	--	19 (57.6)
	35	25 (65.7)	4 (11.4)	8 (22.9)	3 (8.6)	7 (20.0)	1 (2.9)	21 (60.0)

Tabelle 5 Einfach- und Doppelmisbildungen bei 18 Tage alten Mausfeten.

		Anzahl Feten	Einfachmisbil- dungen (%)	Doppelmisbil- dungen (%)	Misbildungen total (%)
unbehandelte Kontrolle		156	17 (10.9)	1 (0.6)	18 (11.5)
Transportstress	Tag 9.5	46	3 (6.5)	--	3 (6.5)
Scheinexposition	Tag 7.5	119	12 (10.1)	1 (0.8)	13 (11.0)
	Tag 9.5	48	2 (4.2)	--	2 (4.2)
	Tag 11.5	57	6 (10.4)	--	6 (10.5)
Behandlung	Tag 7.5	147	20 (13.6)	3 (2.0)	23 (15.6)
	Tag 9.5	74	6 (8.0)	1 (1.4)	7 (9.5)
	Tag 11.5	81	6 (7.4)	1 (1.2)	7 (8.6)

Tabelle 6 Gewichtszunahme der Muttertiere Tag 0 - 18

		Anzahl Muttertiere	Gewichtszunahme (gr)
unbehandelte Kontrolle		20	18.5 ± 3.1
Transportstress	Tag 9.5	6	23.3 ± 2.5
Scheinexposition	Tag 7.5	15	25.0 ± 4.6
	Tag 9.5	6	22.3 ± 5.2
	Tag 11.5	8	22.1 ± 5.4
Behandlung	Tag 7.5	19	21.8 ± 6.1
	Tag 9.5	10	22.7 ± 3.6
	Tag 11.5	10	22.5 ± 4.1

Tabelle 7 Mittelwert der lebenden Feten pro Wurf und mittleres Fetengewicht bei 18 Tage alten Mausfeten unterteilt nach dem Geschlecht.

	Mittelwert lebender Feten pro Wurf $\bar{x} \pm s_x$	Gewicht männlicher Feten in mg	Gewicht weiblicher Feten in mg
unbehandelte Kontrolle	11.2 $\pm$ 2.3	116.7 $\pm$ 12.7	113.3 $\pm$ 13.2
Transportstress	11.2 $\pm$ 1.2	120.5 $\pm$ 15.3	120.1 $\pm$ 9.0
Scheineexposition	11.5 $\pm$ 2.4	121.7 $\pm$ 12.0	118.6 $\pm$ 13.6
	11.3 $\pm$ 3.4	120.5 $\pm$ 12.6	117.1 $\pm$ 15.5
	10.0 $\pm$ 4.4	126.0 $\pm$ 13.2	118.2 $\pm$ 13.2
Behandlung	11.2 $\pm$ 2.1	117.7 $\pm$ 14.1	118.7 $\pm$ 11.1
	10.7 $\pm$ 2.5	121.8 $\pm$ 11.3	119.5 $\pm$ 10.0
	11.6 $\pm$ 2.4	111.6 $\pm$ 14.3	111.4 $\pm$ 12.8

ABBILDUNG 1 : VERTEILUNG DER GEWICHTE
MÄNNLICHER MAUSFETEN

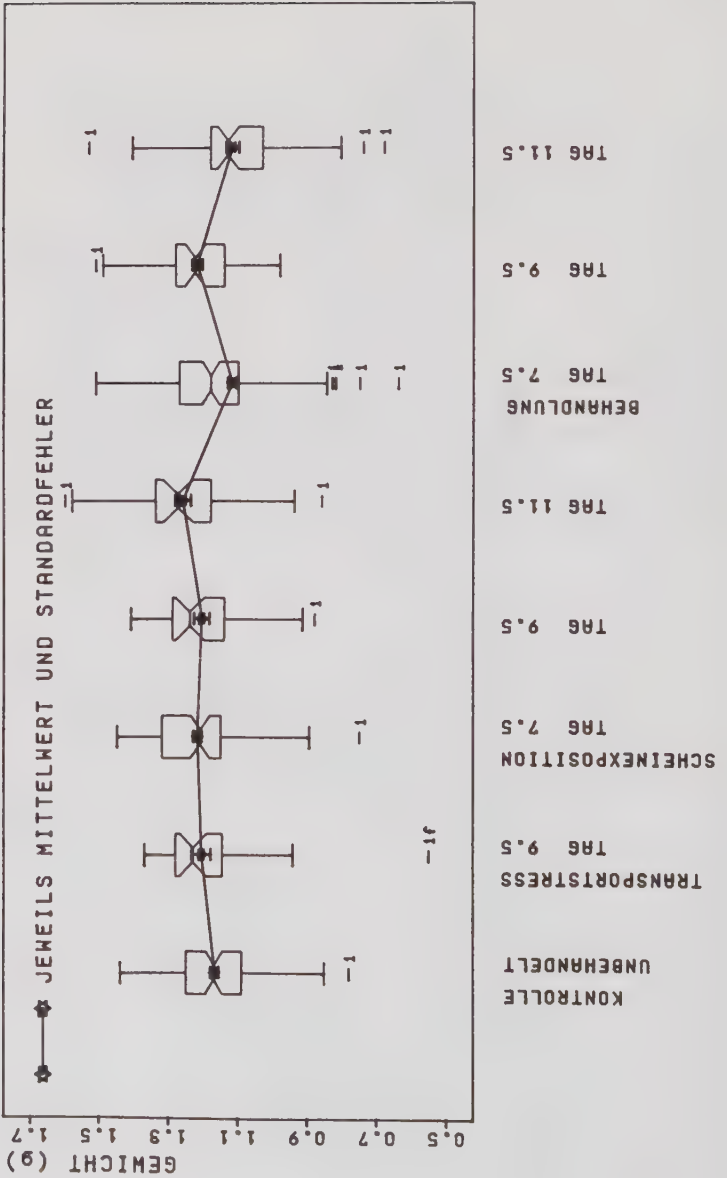
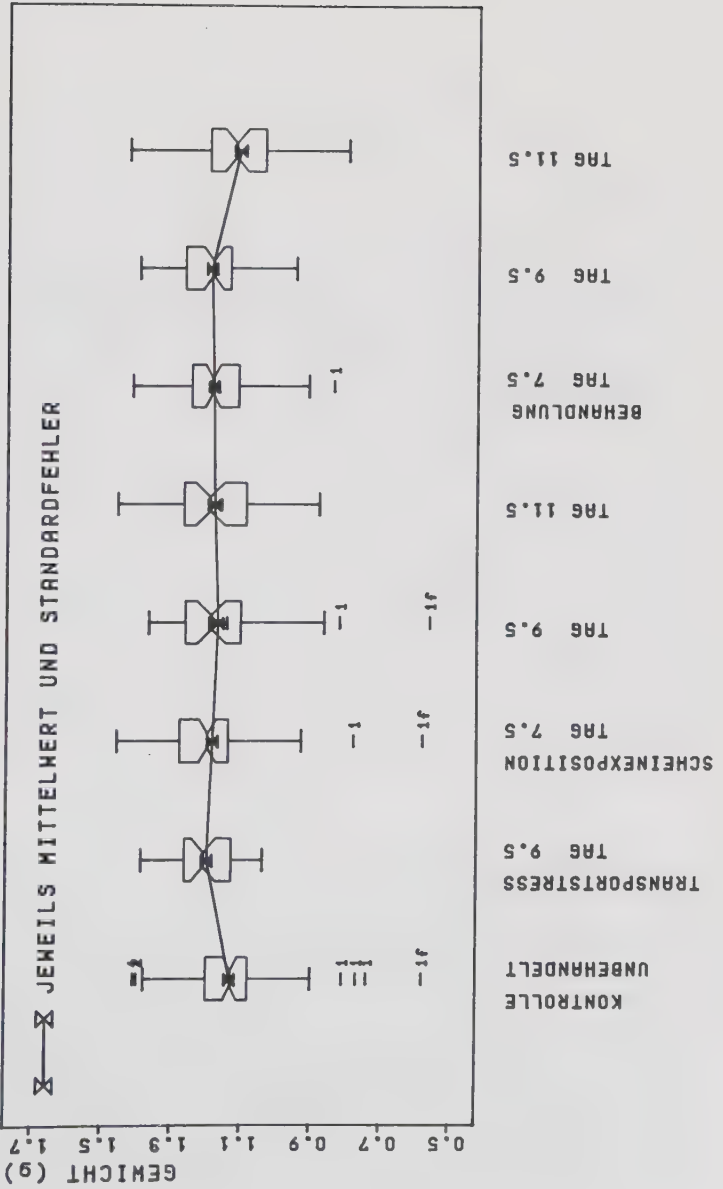


ABBILDUNG 2 : VERTEILUNG DER GEWICHTE
WEIBLICHER MAUSFETEN



ANHANG 1 (aus 56)

Atomkerne werden durch ihre Protonen positiv geladen und besitzen eine Eigenrotation, genannt Kernspin.

Gemäss der Tatsache, wonach eine im Raum bewegte Ladung ein Magnetfeld erzeugt, verhält sich der Atomkern nach aussen hin wie ein Magnet. Während im feldfreien Raum die atomaren Magnete völlig regellos bezüglich ihrer Raumrichtung verteilt sind, richten sie sich bei Anlegen eines äusseren Magnetfeldes, analog der Kompassnadel im Magnetfeld der Erde, parallel oder antiparallel bezüglich der Richtung des angelegten Magnetfeldes aus. Da die antiparallele Richtung die energiereichere ist, wird die parallele Einstellung etwas bevorzugter eingenommen. Dieser Besetzungszahl-Unterschied ist sehr gering und beträgt beim Wasserstoffkern H^+ 5 : 2'000'000, d.h. dass auf 2'000'000 Atomkerne 999'995 die antiparallele und 1'000'005 Atomkerne die parallele Ausrichtung einnehmen.

Beim NMR-Experiment werden atomare Magnete aus der parallelen in die antiparallele Ausrichtung umgeklappt, was durch die Einstrahlung elektromagnetischer Energie der Frequenz ν , in die zu untersuchende Probe erreicht wird. Wenn die Energie nach der Planckschen Formel

$$E = h \cdot \nu \quad (1)$$

wobei : h = Plancksches Wirkungsquantum

ν = Frequenz

genau dem Energie-Unterschied ΔE zwischen beiden Ausrichtungen der Kernmagnete entspricht (Resonanz), werden Kernmagnete in ihrer Richtung umgeklappt. Während des Resonanzvorganges kann jedoch nur so lange Energie aufgenommen werden, bis eine vollständige Gleichbesetzung der Kernmagnete auf die beiden Energieniveaus erreicht ist, so dass für die Grösse der Nettoenergieaufnahme und damit für die Intensität des NMR-Signals nur die Besetzungszahl-Differenz von Bedeutung ist. Die Signalintensität kann also nur dadurch vergrössert werden, indem der Besetzungszahl-Unterschied verstärkt wird, was allein durch Vergrösserung der äusseren Magnetfeldstärke B_0 erreicht werden kann. Die Energiedifferenz ΔE der beiden Einstellungen der Kernmagnete nimmt dabei zu und somit wird die energieärmere, parallele Ausrichtung im Verhältnis zur antiparallelen Ausrichtung stärker besetzt.

Es besteht die Beziehung:

$$\Delta E = \gamma \cdot \frac{h}{2\pi} \cdot B_o \quad (2)$$

wobei : γ = gyromagnetischer Faktor

B_o = Magnetfeld

1 in 2 ergibt die Larmor-Beziehung :

$$\nu = \gamma \cdot \frac{1}{2\pi} \cdot B_o \quad (3)$$

d.h. der Resonanzvorgang ist frequenzspezifisch (Formel 1) und diese Frequenz wird vom angelegten Magnetfeld B_o bestimmt (Formel 3).

In unserem Fall bestimmt $B_o = 1,5$ T eine Resonanzfrequenz von $\nu = 63,960$ MHz.

ANHANG 2

Die absorbierte Energie (Specific Absorption Rate SAR) berechnet sich nach Kaufmann et al. (53) am besten aus dem Verhältnis zwischen den beiden Gütefaktoren Q_L und Q_U :

$$SAR = \alpha \cdot \left(\frac{Q_L}{Q_U} \cdot P_{\max} \cdot \frac{T}{\tau} \right) \cdot \frac{1}{V_p} \quad (\text{in W/kg}) \quad (4)$$

- α = Bruchteil der absorbierten, nicht ausserhalb des Systems reflektierten Energie
- Q_L = gemessener Q-Wert, wenn sich das Untersuchungsobjekt in der Spule befindet.
- Q_U = Q-Wert bei unbesetzter Spule
- P = Leistung jedes einzelnen HF-Pulses
- T = Einwirkungszeit jedes einzelnen HF-Pulses
- τ = Anzahl HF-Pulsen pro Zeiteinheit
- V_p = Masse in kg des untersuchten, sich effektiv innerhalb der Spulgrenzen befindenden Objektes

Bei unseren Messungen verwendete Grössen:

α	=	1
Q_L	=	194
Q_u	=	200
P	=	5kW = 5000 W
T	=	6 ms = 0,006 sec
τ	=	8 Messequenzen à 3 Pulse [= 24 Pulse·sec ⁻¹]
V_p	=	368 gr = 0,37 kg

Daraus ergeben sich nach Gleichung (4) $3,27 \text{ W} \cdot \text{kg}^{-1} = 3,27 \text{ mW} \cdot \text{gr}^{-1}$.

Aus der verwendeten Grösse $\alpha = 1$ ist klar, dass von der Voraussetzung ausgegangen wird, dass die ganze von der Spule in die Probe eingesendete Energie auch absorbiert wird. Dies dürfte aber wohl kaum den Fall sein, denn nach Kaufmann et al. (53) ist damit zu rechnen, dass bis zu 60% der von der Spule emittierten Energie von der Haut reflektiert wird, also zur Körpererwärmung nichts beiträgt. Damit würde in unserem Fall die absorbierte Energie auf $1,96 \text{ mW} \cdot \text{gr}^{-1}$ sinken.

Aus der SAR kann auch die zu erwartende Temperaturerhöhung im untersuchten Objekt geschätzt werden (53) und zwar anhand der Formel:

$$\Delta T = \frac{\text{SAR} \cdot t}{4186 \cdot h} \quad \text{in } ^\circ\text{C}$$

für : t = Expositionszeit in Sekunden

h = spezifische Wärme ($0,83 \text{ kcal} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot ^\circ\text{C}^{-1}$)

Für $3,27 \text{ W} \cdot \text{kg}^{-1}$ ergibt sich dann $\Delta T = 1,09 ^\circ\text{C}$, für $1,96 \text{ W} \cdot \text{kg}^{-1}$ ist $\Delta T = 0,36 ^\circ\text{C}$.

Die angegebene spezifische Wärme errechnet sich für die Weichteile in der Annahme, dass der den Mikrowellen ausgesetzte Körper nicht imstande ist Wärme abzugeben. Dies trifft natürlich nicht zu, kann doch z.B. der menschliche Körper immerhin ca $500 \text{ kcal} \cdot \text{h}^{-1}$ abgeben. Dies beeinflusst wiederum die körperliche Temperaturzunahme.

Unter Beibehalt der gemachten Einschränkungen bezüglich der Möglichkeit des Körpers Wärme abzugeben und dass die durch magnetische Strahlung deponierte Energie die vom Basalmetabolismus anfallende Rate von $1 \text{ W} \cdot \text{kg}^{-1}$ (geltend für den ruhenden Erwachsenen) nicht übersteigen dürfe, hat das National Radiological Protection Board in England für Ganzkörper-NMR-Untersuchungen eine Sicherheitslimite von 70 W und $20 \text{ T} \cdot \text{s}^{-1}$ festgelegt (56).

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] Bössiger P.: Kernspintomographie für die medizinische Diagnostik.
B.G. Treubner-Verlag, Stuttgart, 1985
- [2] Zeitler E. et al.: Kernspintomographie: Einführung für Aerzte und Medizinstudenten.
Deutscher Aerzte-Verlag, Köln, 1984
- [3] Pykett I.L.: Kernspintomographie: Röntgenbilder ohne Röntgenstrahlen.
Spektrum der Wissenschaft, Juli 1982, 40-55
- [4] Siebold M.A., Ganssen A.: Kernspintomographie.
Phys. Bl. 39, 84-89, 1983
- [5] Hundeshagen H.: The present state of NMR tomographie and its future.
Europ. J. Nucl. Med 11 (3), 355-60, 1986
- [6] Becker R.O.: The biological effects of magnetic fields, a survey.
Med. Electron Biol. Engng 1, 293-303, 1963
- [7] Bernhardt J.H., Kossel F.: Gesundheitliche Risiken bei der Anwendung der NMR-Tomographie und In-vivo-NMR-Spektroskopie.
Fortschr. Röntgenstr. 141 (3), 251-58, 1984
- [8] Rinck P.A.: Risiken und Gefahren der NMR-Tomographie.
Dtsch. Med. Wschr 108 (25), 992-94, 1983
- [9] Saunders R.D., Smith M.: Safety aspects of NMR clinical imaging.
Medical Bulletin 40 (2), 148-54, 1984
- [10] Chazan B., Janiak M. et al: Effects of microwave exposure in utero on embryonal, fetal and postnatal development of mice.
Biol. Neonate 44, 339-48, 1983
- [11] Sperber D., Oldenburg R., Dransfeld K.: Magnetic field induced temperature change in mice.
Naturwissenschaften 71, 100-1, 1984

- [12] Steiner R.E., Radda G.K. et al.: NMR and its clinical applications.
British Medical Bulletin 40, 2, 113-78, 1984
- [13] Thomas A., Morris P.G.: The effects of NMR exposure on living organisms. I)
A microbial assay.
Br. J. Radiol 54, 615-21, 1981
- [14] Cooke P., Morris P.G.: The effects of NMR exposure on living organisms. II) A
genetic study of human lymphocytes.
Br. J. Radiol. 54, 622-25, 1981
- [15] Reid A.F., Smith F.W., Hutchinson J.M.: NMR-imaging and its safety implications.
Follow-up of 181 patients.
Br. J. Radiol. 55, 784-86, 1982
- [16] Moayer M.: Die morphologischen Veränderungen der Plazenta unter dem
Einfluss der Kurzwellendurchflutung. Tierexperimentelle Untersuchungen.
Strahlentherapie 142 (5), 609-14, 1971
- [17] Milham S. Jr.: Silent keys: Leukaemia mortality in amateur radio operators.
Lancet, April 6, 812, 1985
- [18] Wangler R.B.: Leukaemia risk in amateur radio operators.
Lancet, June 29, 1516, 1985
- [19] Gremmel H., Wendhausen H., Wunsch F.: Gesundheitliche Risiken bei NMR-
Tomographie.
Deutsches Aerzteblatt 12 (45), 789-91, 1986
- [20] Electromagnetism and cancer.
Lancet, Jan. 29, 224, 1983
- [21] Hofmann D.: Aborte und Missbildungen nach Kurzwellendurchflutung in der
Schwangerschaft.
Geburtshilfe und Frauenheilkunde 26, 554-57, 1966
- [22] Budinger T.F., Lauterbur P.C.: NMR-Technology for medical studies - Safety of
NMR
Science 226, 288-98, 1984
- [23] Rugh R., Mc Monaway M.: Are mouse fetuses uniformly sensitive to microwave
irradiation?
Teratology 13, 34A-35A, 1977

- [24] Lary J.M., Conover D.L. et al: Teratogenicity of 27,12 MHz radiation in rats is related to duration of hyperthermic exposure.
Bioelectromagnetics 4, 249-55, 1983
- [25] Ketchen E.E., Poter W.E., Bolton N.F.: The biological effects of magnetic fields on man.
Am. Ind. Hyg. Assc. J. 39, 1-11, 1979
- [26] Mc Robbie D., Foster M.A.: Pulsed magnetic field exposure during pregnancy and implications for NMR-fetal-imaging: a study with mice.
Magn. Reson. Imaging 3 (3), 231-34, 1985
- [27] Lowe T.W., Weinreb J. et al.: MRI in human pregnancy.
Obstet. and Gynecol. 66 (5), 629-33, 1985
- [28] Lary J.M., Conover D.L., Hanser P.L.: Thermal threshold for teratogenesis in rats exposed to 27,12 MHz radiofrequency radiation.
Teratology 23, 49A, 1981
- [29] Schwartz J.L., Lawrence E.C.: NMR-Imaging produces no observable mutations or cytotoxicity in mammalian cells.
Amer. J. Roentgenol. 139, 583-85, 1982
- [30] Wolff S., James T.L. et al.: MNR-Imaging: Absence of in vitro cytogenic damage.
Radiology 155, 163-65, 1985
- [31] Dietzel F., Kern W., Steckenmesser R.: Missbildungen und intrauterines Absterben nach Kurzwellendurchflutung in der Frühschwangerschaft.
Münch. Med. Wochenschr. 114, 228-30, 1972
- [32] Foster M.A., Knight C.H. et al: Fetal imaging by NMR: a study in goats.
Radiology 149, 193-95, 1983
- [33] Delgado J.M.R., Leal J. et al.: Embryological changes induced by weak, extremely low frequency electromagnetic fields.
J. Anat. 134, 533-51, 1982
- [34] Dietzel F.: Effects of electromagnetic radiation on implantation and intrauterine development of the rat.
Ann. NY Acad. Sci. 2, 367-76, 1975

- [35] Bähler R.: Kinder mit Hasenscharten, Wolfsrachen, Herzfehlern.
Weltwoche Nr.16, 21, 17 April 1986
- [36] Mc Dowell M.E.: Leukaemia mortality in electrical workers in England and Wales.
Lancet, Jan 29, 246, 1983
- [37] Roberts N.J.Jr., Michaelson S.M.: Microwaves and neoplasia in mice: analysis of a reported risk.
Health Phys. 44 (4), 430-33, 1983
- [38] Prausnitz S., Süsskind C.: Effects of chronic microwave irradiation on mice.
IRE Trans. Biomed. Electron 9, 104-8, 1962
- [39] Brent R.L., Franklin J.B., Wallace J.P.: The interruption of pregnancy using microwave radiation.
Teratology 4, 484, 1971
- [40] Jacobsen L.: Methode für Skelettfärbung bei der Maus
Acta Pathol. Microbiol. Scand. 57, 493, 1963
- [41] Barrow V., Taylor W.J.: A rapid method for detecting malformation in rat fetuses.
J. Morph. 127, 291-306, 1967
- [42] Ladner H.A., Reiners C. et al.: 25 Jahre medizinischer Strahlenschutz: Rückblick und Ausblick zur Entwicklung des Strahlenschutzes.
Strahlenschutz in Forschung und Praxis 26, 184-202, 1985
- [43] Gore J.C., Mc Donnell M.J. et al.: An assessment of the safety of rapidly changing magnetic fields in the rabbit: implications for NMR imaging.
Magnetic Resonance Imaging 1, 191-95, 1983
- [44] Wolff S., Crooks L.E., Brown P.: Tests for DNA and chromosomal damage induced by NMR imaging.
Radiology 136, 707-10, 1980
- [45] Mc Robbie D., Foster M.A.: Thresholds for biological effects of time-varying magnetic fields.
Clin. Phys. Physiol. Meas. 5 (2), 67-78, 1984
- [46] Budinger T.F.: NMR in vivo studies: known thresholds for health effect.
J. Comp. Assist. Tomogr. 5 (6), 800-11, 1981

- [47] Fritz-Niggli H.: Strahlengefährdung, Strahlenschutz: ein Leitfaden für die Praxis.
Hans Huber Verlag, 1975
- [48] Dietzel F., Kern W.: Fehlgeburt nach Kurzwellenbehandlung. Tierexperimentelle Untersuchungen.
Arch. Gynäk. 209, 237-255, 1970
- [49] Schliephake E.: Tiefenwirkungen im Organismus durch kurze elektrische Wellen.
Teil II: Experimentelle Untersuchungen.
Z. Exp. Medizin 66, 231-64, 1929
- [50] Kowarschik J.: Physikalische Therapie
Springer-Verlag, Wien, 2. Auflage, 1957
- [51] Fritz H., Hess R.: Ossification of rat and mouse skeleton in the perinatal period.
Teratology 3, 331-38, 1970
- [52] Wilson J.G., Kimmel C.A.: Skeletal deviations in rats: malformations or variations ?
Teratology 8, 309-16, 1973
- [53] Kaufman L., Crooks L.E., Margulis A.R.: Nuclear magnetic resonance imaging in medicine.
Igaku Shoin Verlag, 221-25, 19??
- [54] Heberer, Köle, Tschern: Chirurgie, Lehrbuch für Studierende der Medizin und Aerzte.
Springer Verlag, 1980
- [55] Tribukait B., Cekan E., Paulsson L.E.: Effects of pulsed magnetic fields on embryonic development in mice.
Departement of Medical Radiobiology, Karolinska Institute and National Institute of Radiation Protection, Stockholm, Sweden
- [56] Roth K.: NMR-Tomographie und -Spektroskopie in der Medizin. Eine Einführung
Springer Verlag Berlin 1984
- [57] Lövsund P., Oeberg P.A., Ueno S.: Effects of alternating magnetic fields and low-frequency electric currents on human skin blood flow.
Med. Biol. Eng. Comput. 24, 57-61, 1986

- [58] Rugh R., Ginns E.I., Leach W.M.: Are microwaves teratogenic ?
Polish Medical Publishers, 98-107, 1974
- [59] Jensh R.P., Vogel W.M. et al.: Study concerning the effects of non-thermal protracted prenatal 2450 MHz microwave irradiation on prenatal and postnatal development in the rat.
Bioelectromagn. Symp., Seattle WA, USA, June 18-22, 403, 1979
- [60] Roberts N.J.Jr., Michaelson S.M., Shin-Tsu Lu: The biological effects of radio-frequency radiation: a critical review and recommendations.
Int. J. Radiat. Biol. 50 (3), 379-420, 1986
- [61] Lary J.M., Conover D.L. et al: Teratogenicity of 27,12 MHz radiofrequency radiation in rats.
Bioelectromagn. Symp., Seattle WA, USA, June 18-22, 402, 1979
- [62] Chernovetz M.E., Reeves D., Justesen D.R.: Teratology in rats exposed to 2450 MHz microwaves at intense and intermediate dose rates.
Bioelectromagn. Symp., Seattle WA, USA, June 18-22, 407, 1979
- [63] McRee D.I., Nowrot P.: Exposure of pregnant mice to 2,45 GHz microwave radiation.
Bioelectromagn. Symp., Seattle WA, USA, June 18-22, 404, 1979
- [64] O'Connor M.E.: Mammalian teratogenesis and radio frequency fields.
Proceedings of the IEEE 68 (1), 56-60, 1980
- [65] Malum D.D., Sikov M.R., et al.: Development of mice after intra-uterine exposure to direct current magnetic field.
Proceedings of the 18th Hanford Life Sciences Symposium, Richland WA, US Departement of Energie, CONF-781016, 462-73, 1978
- [66] Konermann G., Honig H.: Untersuchungen über den Einfluss statischer Magnetfelder auf die pränatale Entwicklung der Maus.
Radiologie 26, 490-97, 1986
- [67] Smith F.W.: NMR-imaging - a new look at the fetus.
Br. J. Obst. and Gyn. 92, 1024-33, 1985
- [68] Toroptyev I.V. et al.: Pathologo-anatomic characteristics of changes in experimental animals under the influence of magnetic fields.
Influence of magnetic fields on biological objects

JPRS 63038, 90-104, 1974

[69] Kirby D.R.S., Bradbury S.: The hemochrial mouse placenta.
Anat. Rec. 152, 279-82, 1965

[70] Houillon Ch.: Embryologie.
Collection Methodes, Hermann Paris, 112-3, 1967

Meinen herzlichsten Dank:

- Frau Prof. Dr. H. Fritz-Niggli für die Ueberlassung dieses interessanten und neuen Themas.
- Herrn Prof. Dr. med Wellauer für die Erlaubnis den NMR des Röntgenologischen Zentralinstitutes zu benutzen.
- Herrn Dr. med von Schulthess für die hilfreiche Diskussion bei der Erstellung der Dosimetrie.
- Herrn PD Dr. Ch. Michel für die stets bereitwillige Einführung und für die Ratschläge, ohne die diese Arbeit nie zustande gekommen wäre.
- Herrn J. Zehnder für die bereichernde Erklärungen und Arbeit am EDV, in der Hoffnung, dass er es endlich doch noch schaffen wird, ein nicht nur narren- sondern auch medizinersicheres Programm zu erstellen.
- Frau T. Busch für die Hilfe bei der Sektion und die Präparierung der Plazenta-schnitte.
- Frau B. Lurz für die Mitarbeit bei der Herstellung der Tabellen.
- allen weiteren Mitarbeiter des Institutes, die mir bei der Arbeit an dieser Dissertation eine glückliche Zeit beschert haben.

CURRICULUM VITAE

Ich wurde am 23.6.57 als Schweizerbürger in Zürich, als erstes von zwei Kindern, geboren. Hier verbrachte ich auch meine ersten zehn Jahre. Nach Abschluss der 3. Klasse Primarschule, siedelte meine Familie nach Corteglia (Tessin) um. So beendete ich die Primarschule in Castel S. Pietro, setzte dann meine Bildung am Ginnasio cantonale di Mendrisio bis 1974 fort und 1977 erlangte ich die eidgenössische Maturität Typ C, Prüfungsort Locarno, nachdem ich das Liceum am Collegio Papio in Ascona besucht hatte.

Nach der Rekrutenschule begann ich mein Medizinstudium an der Universität Fribourg und, nach erlangtem 2. Propädeutikum, trat ich an der Universität Zürich die klinischen Semester an. 1984 schloss ich das Medizinstudium mit dem Staatsexamen der Universität Zürich ab und begann darauf meine Arbeit als Assistenzarzt am Ospedale Italiano Lugano auf der chirurgischen Abteilung bei Herrn Dr. med. von Huben. 1986 verbrachte ich grösstenteils am Strahlenbiologischen Institut der Universität Zürich, wo ich an meiner Dissertation arbeitete. Gegenwärtig bin ich wieder als Assistenzarzt auf der Abteilung für Nuklearmedizin und Radiotherapie des Ospedale S. Giovanni, Bellinzona bei Herrn Dr. med. Pescia tätig.

